

Role of quantitative and gated myocardial perfusion PET imaging



A.G. Monroy Gonzalez, MD, PhD
 September 21, 2020
 University of Groningen

Promotors:
 Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD
 Prof. E. Alexanderson Rosas, MD, PhD

Co-promotors:
 R. Tio, MD, PhD
 N.H.J. Prakken, MD, PhD

Positron Emission Tomography (PET) is currently considered the quantitative reference of myocardial perfusion. Despite the fact that the current main clinical utility of myocardial perfusion with PET is to diagnose obstructive coronary artery disease (CAD), the 2018 guideline on myocardial revascularisation from the European Society of Cardiology (ESC) only recommends non-invasive functional tests over invasive for the consideration of revascularisation due to CAD. Similarly, the current guideline of the Dutch College of General Practitioners for the assessment of patients with angina pectoris only

limits itself to mention the use of stress ECG for the assessment of patients with intermediate risk of CAD. More recently, the ESC 2019 guideline for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes initially recommends coronary CT angiography (CCTA) or non-invasive functional testing for diagnosing CAD. Thus, several clinical applications of PET remain unclear and it is needed to completely determine the role of PET and its advantages or disadvantages in comparison to other functional tests such as SPECT, Cardiac MR (CMR) or stress echocardiography. For example, some other clinical presentations in which the use of quantitative PET appears to be a potential option are microvascular angina, multivessel disease, assessment of intermediate lesions, anomalous coronary artery anatomy, cardiomyopathies and high risk asymptomatic adults.

¹³N-ammonia is a compound that has been developed as a PET tracer for the

non-invasive assessment of myocardial perfusion. The aim of this thesis was to expand our understanding of quantitative myocardial perfusion and ventricular synchrony measured by ¹³N-ammonia PET. This thesis started with a brief description of the production, pharmacokinetic parameters and imaging protocol of ¹³N-ammonia (table 1).

Quantitative myocardial perfusion

PET allows for the quantification of stress myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR). Because it is fundamental that quantitative PET perfusion parameters provide reproducible results, we explored the agreement in quantification of myocardial perfusion parameters with ¹³N-ammonia PET by cross-comparison of three clinically implemented software programs (SPs) (QPET, SyngoMBF, and Carimas) in three distinguishable population profiles: patients with

Table 1. ¹³N-ammonia basic characteristics and advantages

| | ¹³ N-ammonia |
|------------------------|---|
| Supplied | Cyclotron |
| Maximum energy (MeV) | 1.20 |
| Half life | 9.96 min |
| First-pass extraction | 80% (linear with increasing blood flow) |
| Data acquisition | Dynamic, static, gated |
| Scan duration | < 1 hour |
| Interval between doses | 30 min |
| Method of detection | Positron Emission Tomography |
| Positron range | 2.53 mm |
| Stress | Pharmacological |

normal perfusion imaging, patients with reversible perfusion defects, and patients with fixed perfusion defects. Our results showed that PET myocardial perfusion quantifications frequently had an adequate agreement between the considered SPs. However, this study suggested that exchangeability between SPs should not be assumed, especially when findings are compatible with myocardial ischemia. With regard to the clinical use of quantitative myocardial perfusion, we also explored the diagnostic and prognostic value of PET in patients with microvascular dysfunction. We reported the long-term prognostic value of quantitative myocardial perfusion in patients with chest pain and normal coronary arteries. After a median follow-up of eight years, the results showed that patients with chest pain and normal coronary arteries with low perfusion quantification had an increased risk for cardiovascular events. MFR was a good predictor of all-cause mortality, while MFR and stress MBF showed to be good predictors of major adverse cardiac events (MACE). Hence, this study suggested that an impairment of microvascular function may predict the onset of adverse cardiovascular events.

Myocardial bridging (MB) is another cardiac condition that is not always observed accompanied by obstructive CAD. MB refers to a band of myocardium overlying a segment of a coronary artery that may produce a functional occlusion. We quantitatively evaluated the influence of MB of the left anterior descending (LAD) artery on myocardial perfusion of the entire left ventricle. We found that LAD-MB was related to decreased flow reserve in the three coronary territories of the left ventricle, regardless of the anatomical characteristics of the MB. This study highlights the possible utility of cardiac hybrid imaging with

PET/ (CCTA) as a technique that allows anatomical and functional evaluation of the heart in a single study session (figure 1).

Furthermore, the thesis describes another study performed with the use of cardiac hybrid imaging with PET/CCTA. Transluminal attenuation

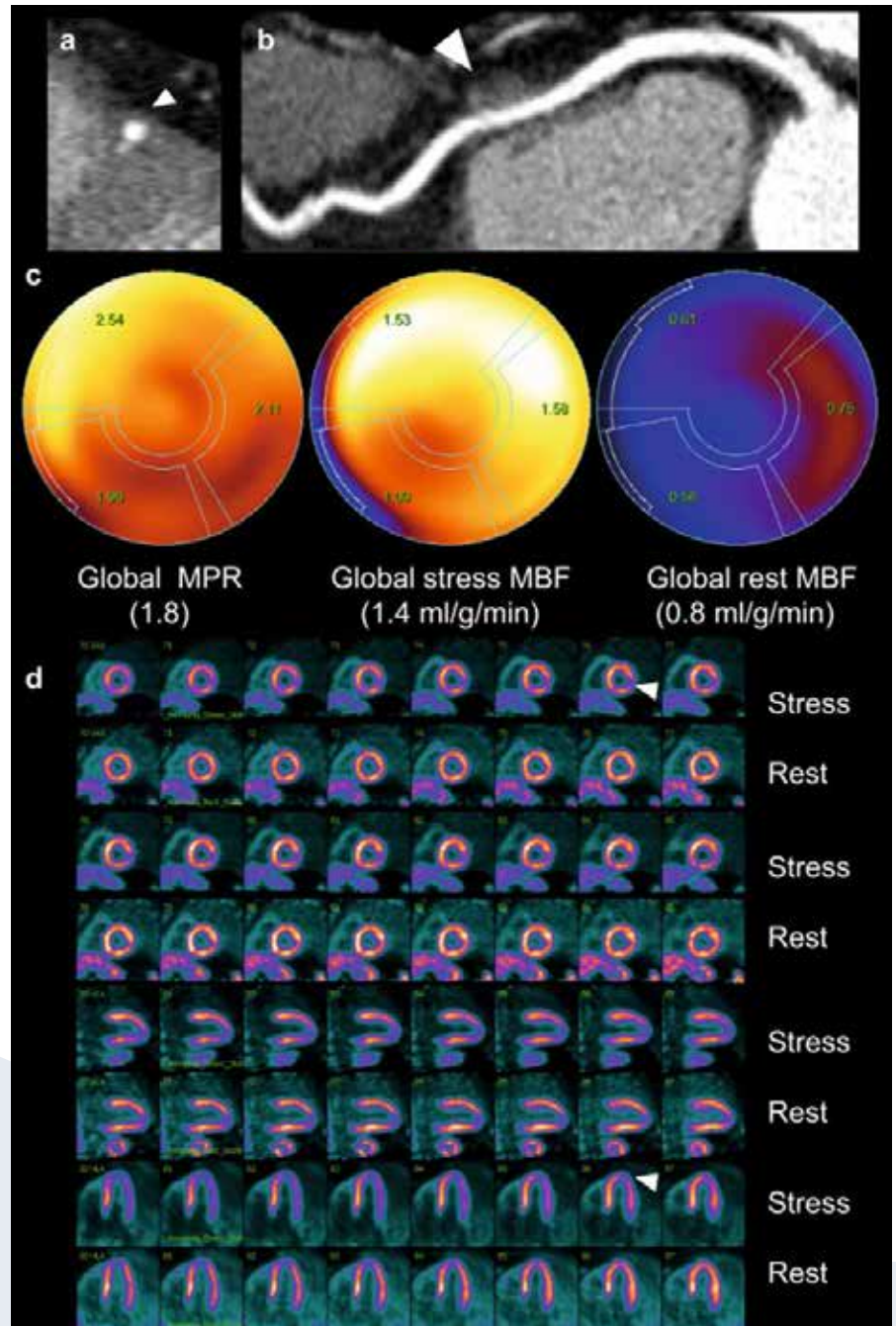


Figure 1. (a, b) CCTA demonstrated a LAD-MB (white arrows) and no coronary artery disease in the three coronary territories. (c) Dynamic polar map of ¹³N-ammonia PET shows low global MFR (< 2.0) and low global stress MBF (< 1.9 ml/gr/min). (d) Myocardial perfusion imaging showed apical and inferolateral mild ischemia (white arrows).

gradient (TAG) is a measurement representing the gradient of intraluminal contrast that decreases along a coronary vessel, which can be easily calculated with CCTA. We explored whether myocardial perfusion parameters are related to TAG on a consecutive group of patients who underwent a two-phase hybrid ¹³N-ammonia PET/CCTA. Results showed that TAG was related to stress MBF and MFR.

Gated PET

In the second part of the thesis we summarised the technical principles on the use of PET for mechanical synchrony. In this chapter, previous studies were reported supporting the clinical use of myocardial synchrony

measured by PET. Special attention is given to the detection of myocardial stunning and ischemia-induced dyssynchrony for the assessment of CAD and selection of patients with heart failure (HF) that may benefit of cardiac resynchronisation therapy (CRT). We explored the relationship between PET quantitative myocardial perfusion, perfusion defects and synchrony parameters in patients with chronic HF. This study showed that stress MBF and flow reserve were not independent predictors of ventricular mechanical synchrony. On the contrary, summed rest score was the strongest independent predictor of peak stress ventricular mechanical synchrony parameters. The results suggested that in patients with HF, it

may be preferable to concentrate on the characterisation of fixed perfusion defects in order to improve the management of arguably relevant ventricular mechanical dyssynchrony.

Lastly, the thesis concludes that even though PET has gained popularity for the assessment of CAD, progress still needs to be made to standardise protocols and to understand other potential clinical applications, such as the assessment of vasodilator capacity as a marker of risk or the assessment of mechanical synchrony in patients with HF.

a.monroy.gonzalez@umcg.nl ♦



VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection

Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Voor volledig informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen.

Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN: Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (¹⁸F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** VIZAMYL is een radiofarmacum geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Dosering: Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (¹⁸F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolumen mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. **Wijze van toediening:** VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (¹⁸F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringgebruik. Het mag niet worden verdund. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstoffen). **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: Flutemetamol (¹⁸F) wordt gedeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (¹⁸F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β-amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof. Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare Mrof CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve

aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). De werkzaamheid van flutemetamol (¹⁸F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervalsing, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente geregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PET-radioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken. Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacum bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. Dit radiofarmacum bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen. **BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN:** Anafylactische reactie, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmaca voor diagnostiek of het centraal zenuwstelsel, ATCode: V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** GE Healthcare AS, Nycoveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:** EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002. **DATUM:** SPC gedateerd januari 2020; verkorte bijsluiter gedateerd 11 maart 2020.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of Tel. (+31) 040 2991000.

GE Healthcare B.V., Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven, www.gehealthcare.com
© 2020 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
05-2020 JB55523NL11/OS THE NETHERLANDS